



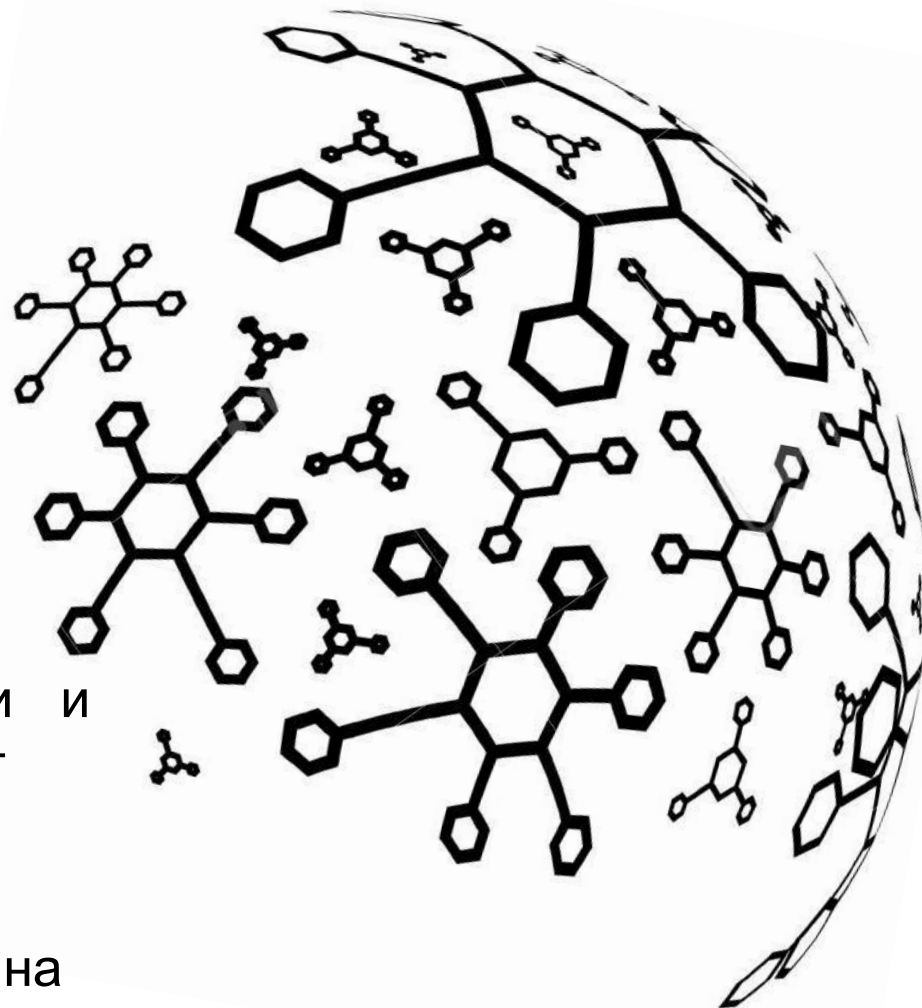
# ФОРМУЛАЦИЈА И КАРАКТЕРИЗАЦИЈА НА НИОЗОМИ КАКО СОВРЕМЕНИ НАНОЧЕСТИЦИ ЗА ИСПОРАКА НА ЛЕКОВИ

Елена Дракалска, Бистра Ангеловска, Александар Цветковски,  
Тамара Стефановска

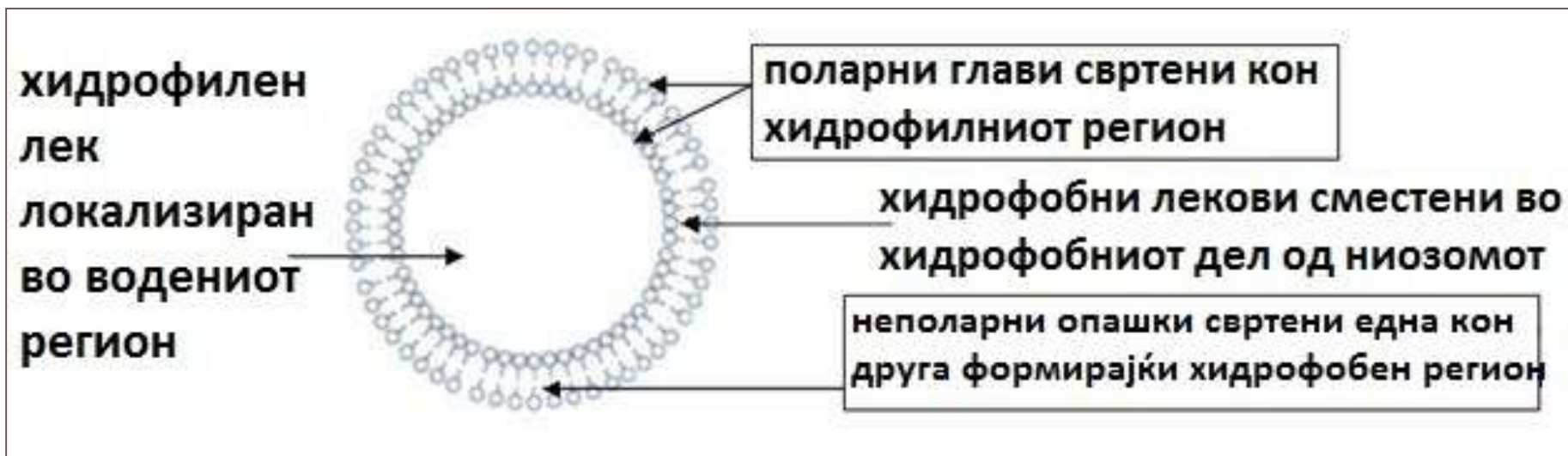
# Вовед

## Нано-технологија

- Контролирана испорака на активната супстанца
- Заштита од брза деградација и клиренс
  - » оптимални резултати со минимални несакани ефекти и намалување на дозата на лекот
- Везикуларни системи – најчесто истражувани и карактеризирани наносистеми со посебен акцент на **НИОЗОМИТЕ**



# Основна структура на везикули



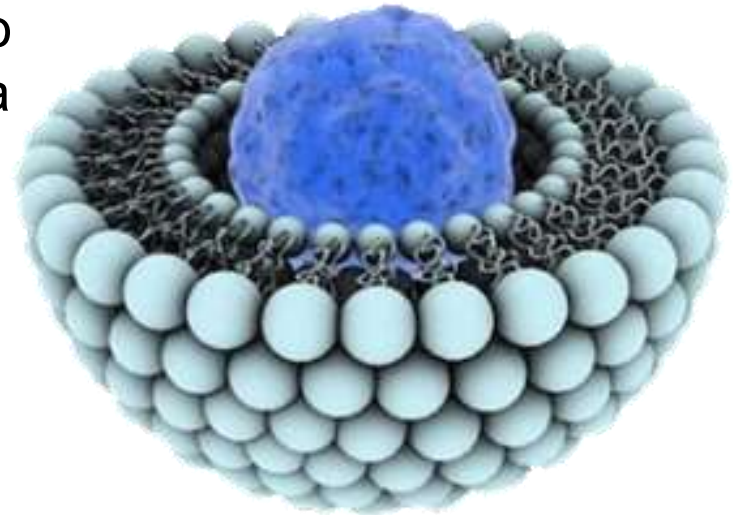
- Природни/синтетски фосфолипиди – Липозоми
- Нејонски сурфактанти и холестерол – Ниозоми
- Фосфолипиди и единичен ланец на ПАС – Трансферозоми

# Историја на ниозоми

L'ORÉAL  
PARIS

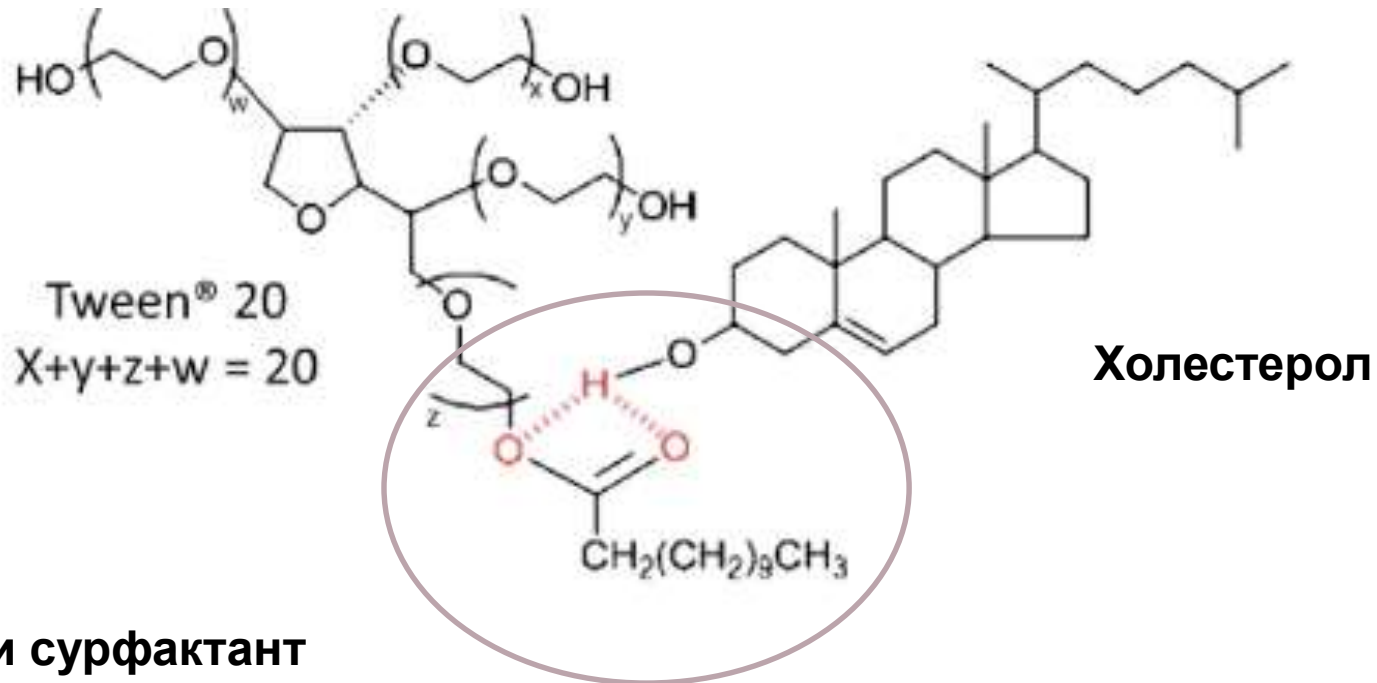
Концептот на ниозоми за прв пат бил патентиран од страна на:

- L'Oreal во 1970 година
- Vanlerberge et al. во 1976 година – in vivo и in vitro проучување на итеракцијата на ниосомите со stratum corneum





# Структура на ниозоми



## Нејонски сурфактант

- Алкил етри и алкил глицерил етри
- Полиоксетилен 4 лаурил етри (Бриј 30)
- Полиоксетилен стеарил етри (Бриј 72)
- Естри на сорбитан и масни киселини (Спан)
- Полиоксетилен естри на масни киселини (Твен)

# Класификација

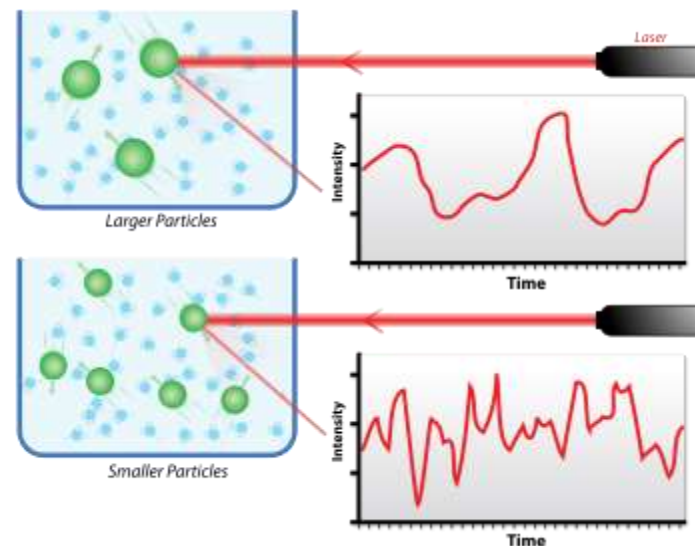
Видовите на ниозоми помеѓу себе се разликуваат по видот на ПАС, методот на подготовка, големината на честичките и стабилноста.

- Прониозоми – во облик на прашок кој се хидрира непосредно пред употреба (висока стабилност)
- Етозоми – содржат етанол во високи концентрации
- Еластични ниозоми – помали димензии и еластична структура на липидниот двослој
- Дискоми – големи везикули, компатибилни за инкорпорирање на водени раствори



# Карактеризација

- Големина и морфологија на ниозомите
  - Одредување на големина, распоред и зета потенцијал на везикули
- Карактеризација на двослојната мембрана
  - AFM – atomic force microscopy
  - NMR – Nuclear magnetic resonance
  - SAXS – small angle X-ray scattering



Dynamic light scattering



# Карактеризација

- Ефективност на енкапсулирање

- Исклучително важен параметар при евалуација на ниозоми
- Се определува со UV-VIS или HPLC

$$ЕН\% = (C_n/C_t) \times 100$$

$C_n$  – Конц. на а.с во фил-филтрацијата

$C_t$  – Вкупна конц. на а.с

- Ин витро ослободување

- Дијализа низ дијализни мембрани во фосфатен пуфер на 37°C

- Стабилност

- Чување под различни услови во определени временски периоди

# Предности и недостатоци



- ✓ Биокомпатибилност, биоразградливост и неимуногеност
- ✓ Намалена локална иритација
- ✓ Насочено и контролирано ослободување на лекови
- ✓ Зголемена стабилност на енкапсулираната активна супстанца
- ✓ Подобрување на фармакокинетските особини

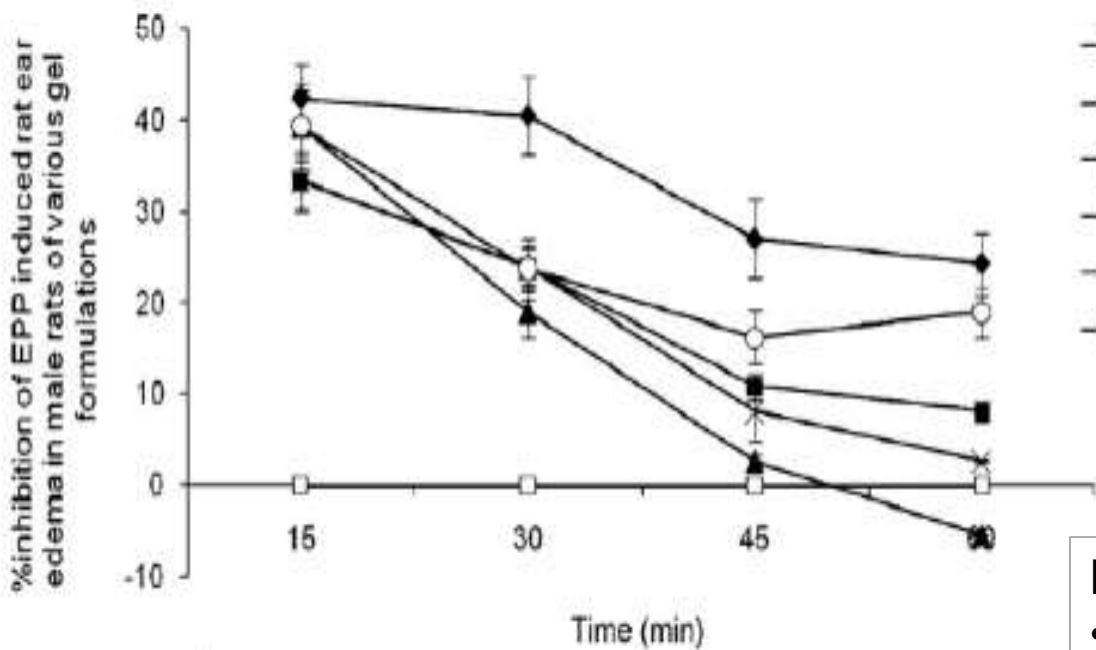
Недостатоците при оваа формулација се недоволно развиените техники за енкапсулирање и карактеризација на ниозомите и долговреметраењето на процесот на подготовка

# Резултати и дискусија

- Стратегии за испорака на лекови
  - Орална администрација
    - **Sharma et al, 2009** – клиничка студија на ниозоми (Спан 60) исполнети со флуконазол (метод со инјектирање на етер)
      - РЕЗУЛТАТ: Ниозомите покажале голема ефективност на енкапсулирање на летот, како и пролонгирано ослободување на истиот
    - **Jadon et al, 2009** – in vitro и in vivo клиничка студија на гризеофлувин исполнети ниозоми
      - РЕЗУЛТАТ: Висока терапевтска концентрација во целното ткиво и намален клиренс
  - Окуларна администрација
    - **Pandey et al, 2009** – клиничка студија која покажала дека ниозомите ја зголемуваат биорасположливоста на офлоксацин дури до 78% во однос на конвенционалната терапија

• Трансдермална апликација

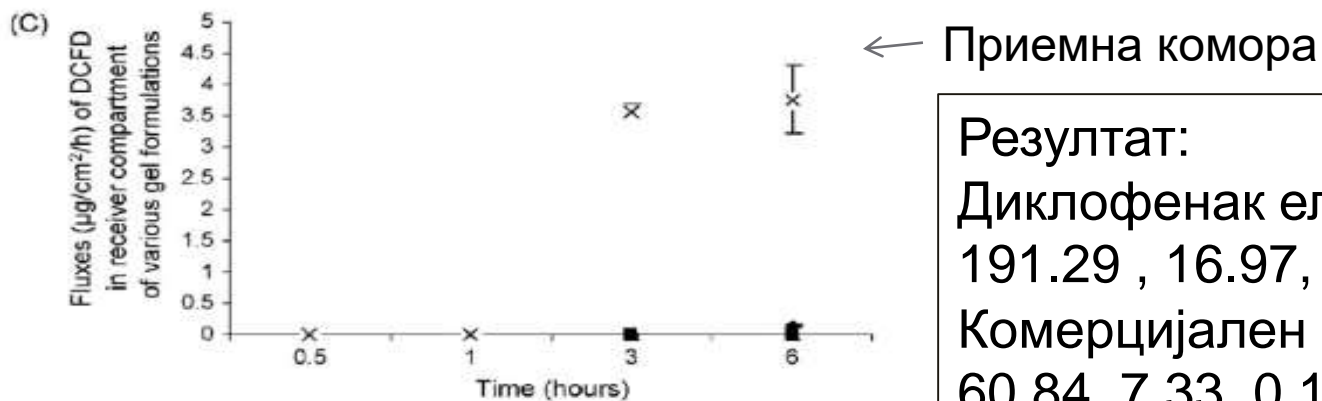
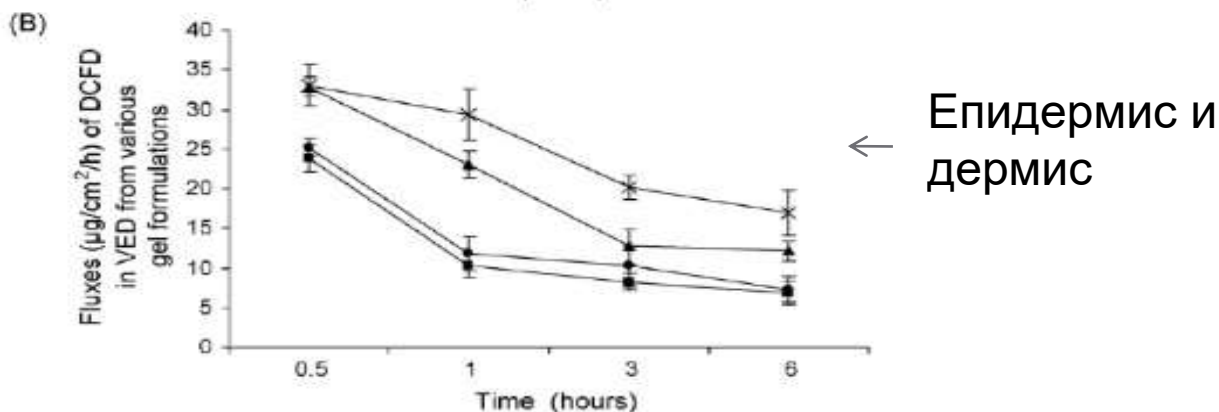
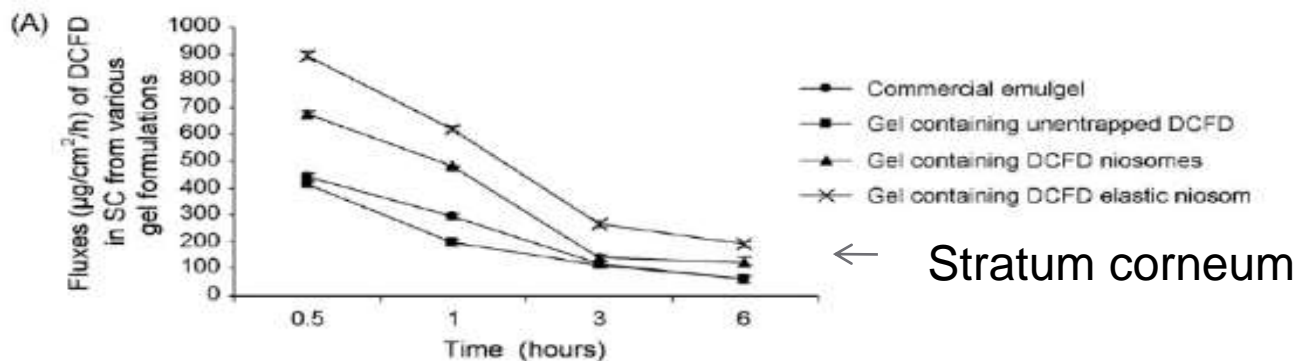
- Masosroi et al, 2008 - In vivo студии на енкапсулиран диклофенак тестиран на зајци со состојба на индуциран ушен едем (метод на хидратирање на липиден слој)



- G1 Фенилбутазон
- G2 Гелна база
- G3 Гел со неинкорпориран диклофенак
- G4 Комерцијален гел на диклофенак
- G5 Диклофенак во обични ниозоми
- G6 Диклофенак во еластични ниозоми

% на инхибиција на индуцирана ушна едема

- Испитување на три параметри;
- ефективност на енкапсулирање
  - Трансдермална пермеабилност
  - процент на инхибиран ушен едем



Резултат:

Диклофенак еластични ниозоми:  
191.29 , 16.97, 3.76  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$

Комерцијален гел  
60.84, 7.33, 0.14  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$

Проток на диклофенак

# Резултати од клинички студии во третман на рак



# Миелома

- Diwedi et al, 2015 – клиничка студија на ниозомски артемисон и артемисон во SLN во in-vitro испитување на влијанието врз миелома клетки и клетки од човечки кератиноцити

Кон миелома клетки:

(A) Ниозом - Артемисон

(B) SLN – Артемисон

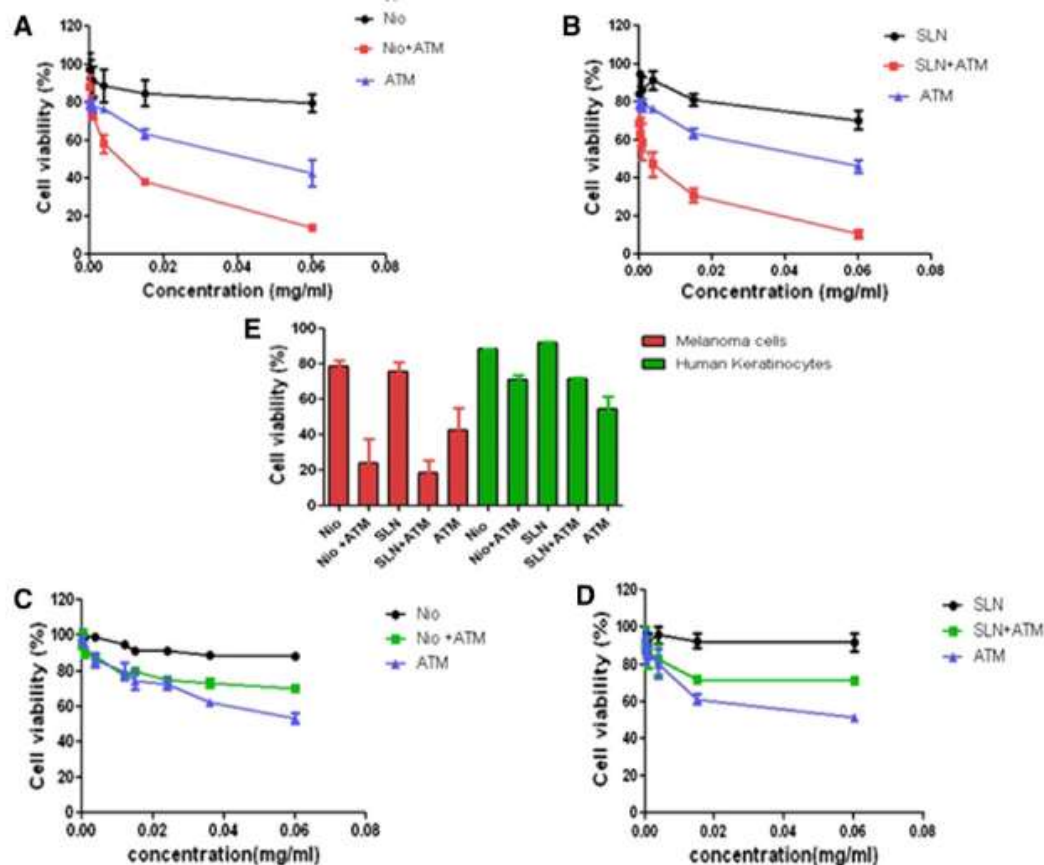
Кон човечки кератиноцити

(C) Ниозом - Артемисон

(D) SLN – Артемисон

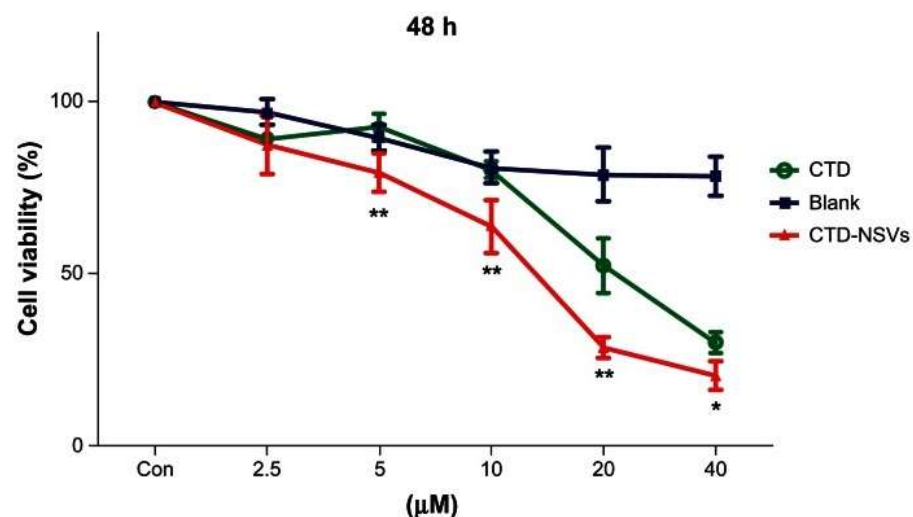
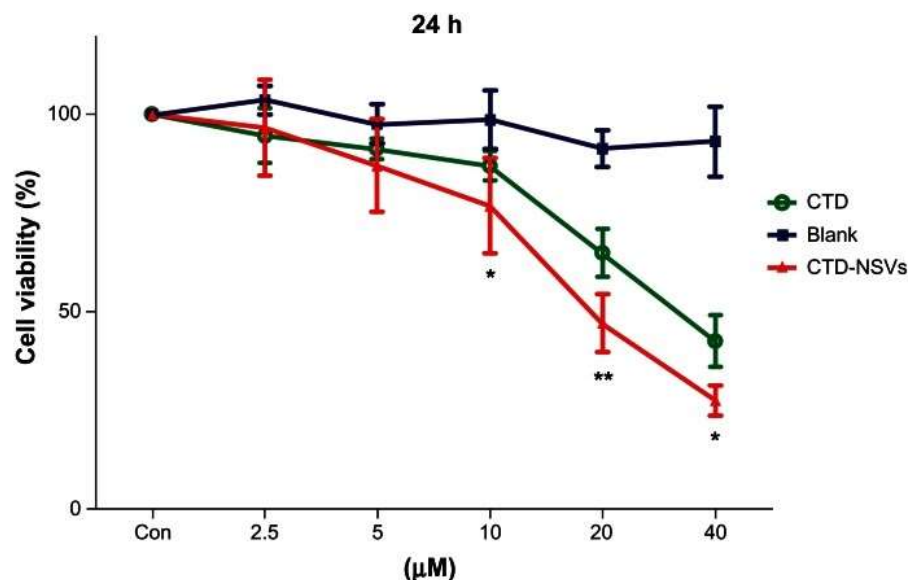
(E) Комбинирана

цитотоксична активност на двете формулации



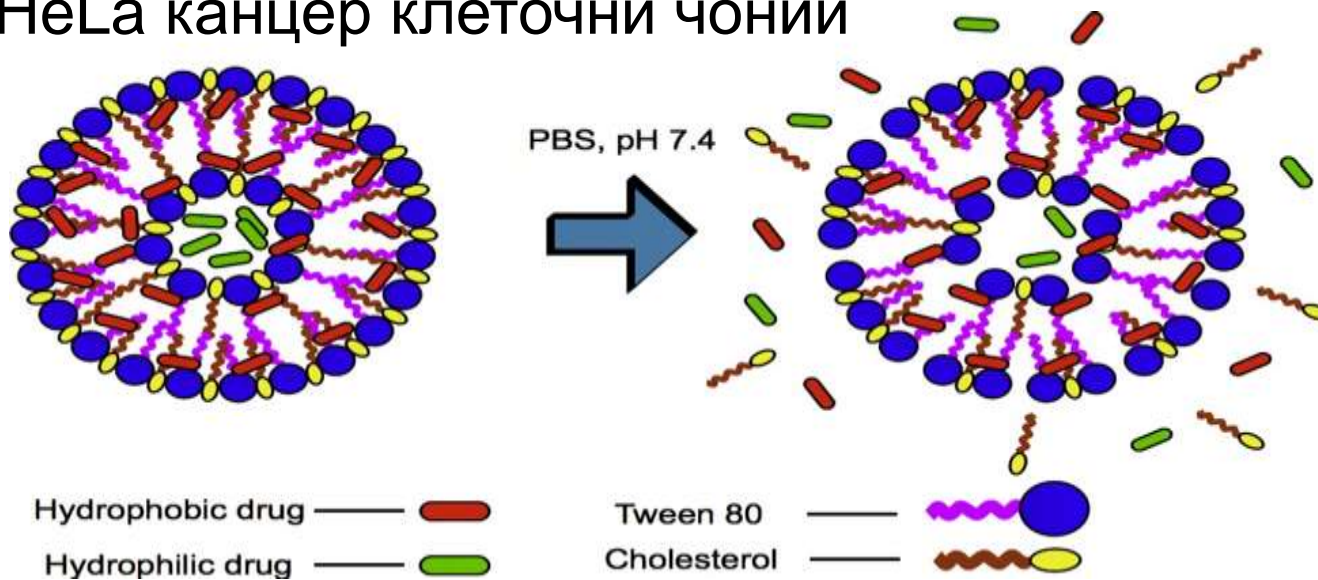
# Рак на дојка

- Han et al, 2013 – клиничка студија на кантаридин исполнети ниозоми тестирани за зголемувањето на антитуморската активност врз MCF-7 клеточни линии.



# Употреба на ниозоми во комбинирана терапија

- Sharma et al, 2015 – двојна енкапсулација на хидрофобен куркумин и хидрофилен доксорубицин врз HeLa канцер клеточни чонии



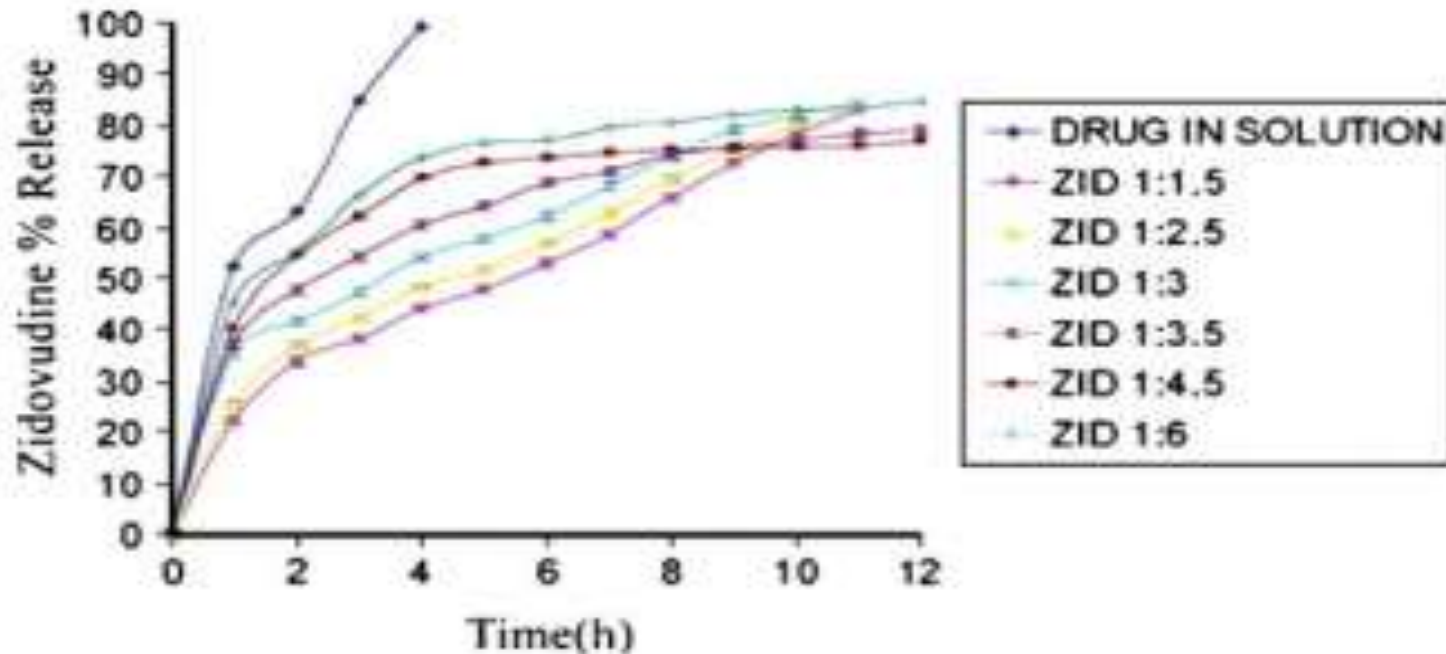
Профил на ослободување:

Фаза 1) Иницијална фаза на целосно ослободување на доксорубицинот во првите два дена

Фаза 2) Ослободување на куркуминот во наредните седум дена

# Употреба на ниозоми во третман на ХИВ

- Ruckmani et al, 2010 – клиничка студија на енкапсулиран зидовудин во различни соодноси со Tween сурфактант со цел пролонгирано ослободување на лекот и намалени несакани ефекти



# ЗАКЛУЧОК

- Резултатите од клиничките студии покажуваат дека ниозомите претставуваат одлични потенцијални системи за испорака на лекови, за чие усовршување се потребни долгогодишни истражувања кои ќе гарантираат добивање на СИГУРНИ, ЕФИКАСНИ И БЕЗБЕДНИ комерцијално достапни ниозомски формулации.

Ви благодарам на вниманието